Lane Medical Library

AUS DER INNEREN ABTEILUNG
DES KRANKENHAUSES HASENHEIDE
(DIRIGIERENDER ARZT I. V.: DR. KAMINER)

ÜBER
MELUBRIN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DER FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

VON

GEORG LESS
AUS BERLIN

TAG DER PROMOTION: 24. FEBRUAR 1914.

BERLIN W 57
DRUCK VON LEONHARD SIMION NF.
1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Berlin.
Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His.

MEINER LIEBEN MUTTER

GEWIDMET

Die Einführung der Salizylsäure und des salizylsauren Natrons in die Therapie des akuten Gelenkrheumatismus war einer der größten Fortschritte der internen Medizin des vergangenen Jahrhunderts. Man lese nur die interessanten Mitteilungen Pribrams in seiner großangelegten Monographie über den akuten Gelenkrheumatismus in Nothnagels Handbuch. Mit einem Schlage räumte die bald als spezifisch erkannte Wirkung des Salizyls auf mit den mannigfaltigen therapeutischen Mitteln, die auf Grund theoretischer Erwägungen besonders der englischen Schule Patienten und Arzt mit ihrer geringen oder ganz fehlenden Wirkung im Stiche ließen. Als wertvolle Maßnahmen im Kampf gegen den akuten Rheumatismus haben sich in unsere Zeit nur jene mechanischen und technischen Hilfsmittel herübergerettet, die wir heute noch als sekundäre zu schätzen wissen. Als neben den meist glänzenden Wirkungen der Salizylsäure und besonders ihres Natriumsalzes, das Senator in die Therapie einführte, auch ihre mehr oder weniger schädlichen Nebenwirkungen genauer erkannt wurden, begann das Suchen nach Mitteln, die mit der gleichen spezifischen Wirkung des Salizyls ein Fehlen seiner schädlichen Seiten verbinden sollten. Als fast konstantes Symptom wurde

schnell das Ohrensausen bekannt, das bei höheren, wirksamen Dosen auftrat und sich bis zum Taubheitsgefühl steigern konnte. Die Ohrenärzte konnten in vielen Fällen als objektive Veränderungen Injektionen am Trommelfell, mitunter Hämorrhagien nachweisen. Ebenso regelmäßig kamen entsprechend den Dosen schwächere oder stärkere Schweißausbrüche zur Beobachtung, die durch die zeitweilige Abkühlung des Körpers und das Schwächegefühl, das sie verursachten, den Patienten oft lästig wurden. Allerdings war dieses Symptom beim akuten Gelenkrheumatismus, auch vor der Zeit der Salizyltherapie den Ärzten wohl bekannt.

So schreibt Pribram: „Es gibt wenige Krankheitsprozesse, bei welchen eine gesteigerte, selbst profuse Hautperspiration so konstant und charakteristisch ist, wie beim akuten Gelenkrheumatismus.“ In den spontan, d. h. ohne spezifische Medikation verlaufenen Fällen dauerten die starken Schweiße mit geringen Schwankungen mitunter 14 Tage bis 3 Wochen. Hautexantheme wurden seltener beobachtet, sie wurden mit der Erweiterung der Hautgefäße in Verbindung gebracht.

Wichtiger erschienen Mitteilungen über unangenehme Herzwirkungen des Salizyls und seiner Präparate. Da nach Oettinger etwa bei der Hälfte der Fälle von akutem Gelenkrheumatismus das Herz bis zu irgend einem Grade mitbeteiligt ist, eine Auffassung, der auch Pribram beipflichtet, so schien eine Abgrenzung der reinen Salizylschädigung auf Herz und Kreislauf schwierig. Jedenfalls erwähnt von modernen Autoren Poulson, daß bei geschwächten Patienten schon Dosen von 4—5 g bedenklich aussehende Kol-

lapssymptome hervorrufen können. Lewin gibt eine Pulserhöhung bis zu 160 Schlägen und mehr an, irregulären Puls und Kollaps. Er erwähnt die „Salizyldyspnoe“ mit vermehrter Frequenz der vertieften Atemzüge. Auch Cheyne Stockesscher Atemtyp kommt vor. Die letale Dosis beträgt nach ihm 10—12 g acid. salicyl. Daß die Häufigkeit der Herzkomplikationen bei primären Attacken des akuten Gelenkrheumatismus (im Durchschnitt ca. 38—40%, darunter ca. 5% Pericarditiden) seit der Einführung der Salizyltherapie zum mindesten nicht abgenommen habe, teilt Pribram mit.

Von ernsteren Schädigungen durch die Salizylsäure gibt Lewin an, daß fast regelmäßig Albuminurie und Cylindrurie nach wirksamen Dosen auftrete, Ödeme und Polyurie können im Gefolge hiervon auftreten, in selteneren Fällen wurden Hämaturie, Nasenbluten, Magen- und Darmblutungen beobachtet.

Reizungen des Verdauungstraktus durch Salizylsäure, abgesehen von ihrem unangenehm kratzenden Geschmack, sind häufiger ebenso Übelkeit, Erbrechen, Magendrücken, Diarrhöen. Pribram erwähnt einen Fall von Blasenlähmung nach salizylsaurem Natron, die nach Aussetzen der Arznei spontan verschwand. Auch er gibt als Schädigung in einer erheblichen Anzahl von Fällen „transitorische Albuminamie“ zu, ohne daß man jedoch berechtigt sei, eine anatomische Veränderung in der Niere, eine Nephritis, anzunehmen. Diese ist ihm im allgemeinen eine sehr seltene Komplikation, wenn man die Fälle von Niereninfarkten ausschaltet, die dann Albuminurie und Cylindrurie zeigen. Als Schädigungen des Zentralnervensystems nach Salizyldarreichung traten auf Schwindel, Kopfdruck, Kopf-

schmerzen, ja Aphasie und Delirien, so daß Lewin als Kontraindikationen gegen Anwendung vor Salizylsäure direkt anführt: Nierenerkrankungen, bestehende Cerebralerscheinungen, Mittelohraffektionen. Kinder reagieren besonders schlecht auf Salizylsäure.

Unbestreitbar wurde das Aspirin ein sehr verbesserter Ersatz der Salizylsäure. Es verursacht weit weniger Magenbeschwerden oder Appetitlosigkeit, der Geschmack ist angenehm.

Jedoch sind auch seine Nebenwirkungen zu beachten. So werden nach höheren Dosen Aspirin nach Brugsch dieselben Nierenschädigungen beobachtet, wie bei der Salizylsäure. Es treten Exantheme auf, linsengroße Flecken an den Streckseiten beider Ellenbogen, an Bein- und Fußgelenken, Meyer beobachtete Ödem des Gesichts, Schwellung der Lippen etc. Schluckbeschwerden, Beschleunigung der Atmung und des Pulses teilte Franke mit. In einem Falle trat nach kleinen Dosen Haarausfall mit einem blasenbildenden Exanthem auf, Jakobäus teilte das Auftreten stark juckender Ausschläge mit. — Das Antipyrin als Ersatz der doch oft nicht harmlosen Salizylsäure wandte als erster Lernhardtz auf Leydens Klinik an. „Es zeigte sich in einzelnen Fällen wirksam, die dem Natr. salicyl. widerstanden hatten, unterdrückte das Fieber, beseitigte die Schmerzen, die lokalen Prozesse schwanden. Üble Wirkungen traten nicht ein, Rezidive blieben nicht aus.“ Weitere Mitteilungen über die Antipyrintherapie des akuten Gelenkrheumatismus macht Fränkel (bei Pribram). Er gibt an, daß Rezidive unter Antipyrin verhältnismäßig häufig sind, so daß er wochenlangen Fortgebrauch empfiehlt. Unter 13 leichten Fällen waren 4 mal, unter 21 schweren Fällen

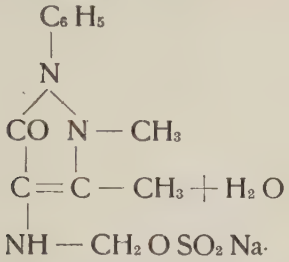
11 mal Rezidive da. Pribram selbst gibt den Salizylpräparaten den Vorzug. „Was unsere eigenen Erfahrungen betrifft, so müssen wir in Beziehung auf die spezifische Wirkung beim akuten Gelenkrheumatismus den Salizylpräparaten bei weitem den Vorzug geben.“ Unter der Antipyrintherapie war „die Häufigkeit der Rezidive überaus auffallend, dabei unterschätzt man sehr seine toxischen Nebenwirkungen“. Lewin bestreitet die spezifische Wirkung des Antipyrin auf den akuten Gelenkrheumatismus im Gegensatz zu Poulson, der an einer „spezifischen Wirkung in öfteren Fällen“ festhält. „Darin übertrifft die Salizylsäure bei weitem das Antipyrin.“ „Zugegeben kann werden, daß das Antipyrin bisweilen ebenfalls das Fieber und die Gelenkveränderungen mildert.“ Und neben dieser mäßigen günstigen Wirkung die Möglichkeit folgender Schädigungen: Es tritt leicht nach einiger Zeit Gewöhnung an das Mittel ein, so daß mit der Dosis in die Höhe gegangen werden muß. Nach mäßigen Antipyrindosen sind mehrfach tödliche Folgen berichtet worden. Es trat Kollaps ein mit kleinem irregulären Puls subnormaler Temperatur, Benommenheit, Blässe, kaltem Schweiß und schließlich Herztod. Auch in den üblichen Dosen kann Kollaps stets auftreten, Zyanose, mit und ohne Pulsveränderung. Hierbei ist jedoch wie bei allen stärker temperaturdrückenden Antipyreticis an den „scheinbaren Kollaps“ zu denken, mit Frostgefühl, Blässe der Haut etc., nur ein Zeichen der Kontraktion der Hautgefäße, kein Ausdruck der Herzschwäche oder des geringen Blutdrucks. Berichtet wird das Auftreten von Aphonie, von Atmungsstörungen, die sich bis zu schwerer Dyspnoe steigerten, daneben ist auch beim Antipyrin eine mehr

oder minder starke Schweißsekretion die Regel; diese kann 1—5 Stunden anhalten. Ähnlich der Salizylsäure wirkt auch das Antipyrin manchmal schädigend auf das Nervensystem. Bei relativ vielen Kranken treten Störungen im Verdauungstraktus auf, da das Antipyrin lokal reizend wirkt: Schwellung der Zunge, Lippen, Parotis usw., Geschwüre an Mund- und Rachenschleimhaut, Übelkeit und Erbrechen, seltener Leibschmerzen und Diarrhöen. Blasenstörungen wurden beobachtet, seltener jedoch Albuminurie. Mehrfach wurde ein Versiegen der Milchabsonderung nach 2×2 g in 48 Stunden beobachtet. Hautausschläge können unabhängig von der Höhe der Dosis auftreten, scharlachartige Erytheme, Ekzeme, Blasen an den Lippen usw. Da der Geschmack des Antipyrins ein bitterer, kratzender ist, und es, wie gesagt, auch oft lokale Reizerscheinungen entfaltet, so trat es in der Therapie des akuten Gelenkrheumatismus wieder in den Hintergrund. Erst vor kurzem kam man in die Lage, der Frage des Salizylersatzes durch ein Antipyrinpräparat wieder näherzutreten, als die Höchster Farbwerke ein Antipyreticum auf den Markt brachten, das sie „Melubrin" nannten.

Loening war der erste, der die Aufmerksamkeit auf dieses neue Antipyreticum gelenkt hat. Seitdem sind eine Reihe von Autoren mit ihren Erfahrungen über die Wirkungen dieses Antipyrinersatzes an die Öffentlichkeit getreten.

Die Fabrik selbst macht über die Herstellung des Präparates folgende Angaben: das Melubrin ist Phenyldimethyl pyrazolonmethansulfonsaures Natrium.

Die Konstitutionsformel ist



In kaltem Wasser ist das Präparat im Verhältnis 1 : 1 löslich, in Methylalkohol 1 : 10, in Äthylalkohol ist es schwer, in allen übrigen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich.

Das Präparat wird erhalten, indem man Formaldehydbisulfitlösung auf Amidoantipyrin einwirken läßt und das erhaltene Rohprodukt durch mehrfache Umkristallisation reinigt.

Straub (Freiburg) und Biberfeld (Breslau) stellten durch Versuche die antipyretische Wirkung und das Fehlen von Giftwirkungen fest.

Von Interesse ist Biberfelds Mitteilung über die geringe Giftigkeit des Melubrins im Vergleich zum Antipyrin:

1 g Melubrin ruft pro Kilo Kaninchen kaum irgend welche Vergiftungserscheinungen hervor, während vom Antipyrin bereits 0,75 g pro Kilo Kaninchen die Dosis letalis vorstellt. Weitere Tierversuche ergaben, daß Melubrin ohne schädigenden Einfluß auf Zirkulation und Atmung ist.

Loening[1]) war nun der erste, der mit diesem pharmakologisch als wirksam und gefahrlos erkannten Antipyreticum Versuche am Menschen anstellen konnte. Aus seinem ausführlichen Bericht, dessen Mitteilungen

zahlreiche exakte Temperaturkurven stützen, seien die wichtigsten Angaben hier wiedergegeben:

Während des kontinuierlichen Fiebers bei Typhus wurde 1 g Melubrin gegeben.

Darauf Temperaturabfall von 39,6 auf 37,1 innerhalb 6 Stunden.

Der Puls blieb gleichmäßig, sank aber in seiner Frequenz herab.

In einem anderen Typhusfall drückt 1 g Melubrin die Temperatur von 39,6 auf 36,4 innerhalb 4 Stunden. Erst nach weiteren 3 Stunden erreichte die Kurve wieder 38°.

Auch bei seinen Phthisikern hat Loening nur Günstiges von der Melubrinwirkung gesehen. Doch weist er darauf hin, daß Tuberkulosen bereits auf kleinere Dosen (0,5 g) in der erwünschten Weise reagieren, daß größere Gaben von 1 g oder 2 × 1 g pro die steilere Anstiegkurven der gesunkenen Temperatur zur Folge haben.

Seine Mitteilungen über die Melubrinanwendung bei anderen fieberhaften Erkrankungen, Scarlatinat, Angina, Erysipel lauten ebenfalls günstig.

Bei Pneumonikern, denen Loening im Fieberstadium bis zu 3 × 1 g Melubrin pro die mehrere Tage hintereinander gab, sah er so prompte Wirkung nicht nur auf die Temperaturkurve, sondern auch auf die übrigen Krankheitserscheinungen, daß er eine spezifische Wirkung auf den pneumonischen Prozeß für möglich hält. Von besonderem Interesse mußten Loenings Mitteilungen über die Melubrinwirkung bei akuter Polyarthritis sein. Er äußert sich zusammenfassend folgendermaßen:

„Es zeigte sich, daß in allen Fällen von Polyarthritis mit Ausnahme des Rheumatismus gonorrhoicus die Wirkung eklatant war, so daß wir im letzten halben Jahr Salizylpräparate beim akuten Gelenkrheumatismus überhaupt nicht mehr angewandt haben." ..... „Der Fall der Temperatur geschah ohne unangenehmen, plötzlichen Schweißausbruch .... einen schroffen Wiederanstieg der Temperatur, insbesondere einen Schüttelfrost haben wir nicht beobachtet." Die Gelenke schwollen schnell ab und wurden wieder frei beweglich.

„Freilich dauerte die Wirkung, wenn das Präparat in den ersten Tagen zu früh ausgesetzt wurde, nicht immer an."

Loening betont besonders die Notwendigkeit, nach der völligen Entfieberung die Patienten noch unter 1—3 g Melubrin pro die eventuell mit ruhiggestellten Gelenken im Bett zu halten. Wertvoll sind Loenings Angaben über die Dosierung bei bestehender Endo- und Pericarditis. Drei, sechs, auch acht Gramm wurden anstandslos vertragen und konnten ihre Wirkung auf den arthritischen Prozeß ohne Herzschädigung ausüben.

„Der Puls wurde nicht ungünstig beeinflußt und besserte sich zugleich mit dem Allgemeinzustand."

Über seine Erfahrungen mit Melubrin bei Arthritis chronica äußert sich Loening folgendermaßen:

„Auch hier hatten wir meist gute Erfolge zu verzeichnen, nur im Fall 44 konnten die Schmerzen erst durch Natrium salicyl. vollständig zum Schwinden gebracht werden."

In einem Falle konnte Patient, der zur Begutachtung auf Invalidität wegen chronischem Gelenk-

rheumatismus am 23. X. aufgenommen wurde, am 6. XI. arbeitsfähig entlassen werden.

Er hatte während der 14 Tage 3 × 2 g Melubrin pro die erhalten.

In einem anderen Falle bestand bei einer 55 jährigen Frau eine chronische Arthritis des rechten Handgelenkes seit $1^1/_2$ Jahren mit objektiv nachweisbarer Schwellung.

„Vom 10. VII. bis 26. VIII. mit Schwitzbädern Natrium salicyl. und Antipyrin erfolglos behandelt. An diesem Tage erhielt sie 3 × 2 g des Präparates, ebenso an den beiden folgenden Tagen. Die Gelenkschmerzen waren am 29. VIII. vollständig verschwunden ..... arbeitsfähig ..... Nach 3 Monaten noch schmerzfrei."

Bei Myositiden, Neuralgien, Cephalgien wandte Loening das Melubrin in Dosen von 3 × 1 g bis 3 × 2 g pro die mit gutem Erfolg an und sah auch in der ambulanten Praxis nur selten bei diesen relativ hohen Dosen unangenehme Nebenwirkungen, wie Kopfdruck, Mattigkeit.

Mehrere Fälle von Ischias wurden neben der üblichen physikalischen Therapie mit Melubrin behandelt, das „sehr erfreuliche Resultate" zeitigte.

In mehreren Fällen konnte Loening bei anderweitig, längere Zeit erfolglos behandelten Patienten mit Melubrin schnelle Besserung erzielen, er wandte auch in diesen Fällen stets höhere Dosen an. So erhielt ein Patient im Laufe von 7 Tagen 46 g, dann in einer zweiten Periode in 9 Tagen 61 g Melubrin. „Im Urin fand sich nie Eiweiß, Beschwerden von Magen- und Darmkanal traten nicht auf."

Zum Schlusse betont Loening zusammenfassend als Vorzüge des Melubrins:

1. Es ist ein gutes Antipyreticum in Dosen von 0,5—1,0 g.

2. Es fehlen die beim Antipyrin zu beobachtenden Intoxikationserscheinungen.

3. Melubrin wirkt auf den akuten Gelenkrheumatismus spezifisch wie das Salizyl in Dosen von 1—2 g 3—4 mal täglich. Bei dieser Dosierung ist eine Herzschädigung nicht nachzuweisen, auch nicht bei bestehender Endocarditis.

4. Die Schweißsekretion ist in allen Fällen bedeutend geringer als bei Salizyldarreichung.

5. Günstige Wirkung bei chronischem Gelenkrheumatismus, bei Myositis und bei schwerer Ischias.

6. Rezidive kommen in einzelnen Fällen von akutem Gelenkrheumatismus vor, jedoch seltener, als beim Natriumsalicyl. Die Behandlungsdauer ist kürzer, als bei der Salizyltherapie. Loening betont dabei nochmals die Notwendigkeit, die entfieberten Polyarthritiker noch mindestens 8 Tage unter Melubrinwirkung (3 mal 1 g pro die) im Bett zu halten.

Dieser Arbeit von Loening folgte Krabbel[2]) mit einer kürzeren Mitteilung aus der inneren Abteilung des Städtischen Johannes-Hospitals in Bonn. Dem Urteil Loenings sich im wesentlichen anschließend, betont auch er die spezifische Wirkung des Melubrins auf den akuten Gelenkrheumatismus.

„Schnelle Entfieberung ohne lästige profuse Schweißausbrüche."

Sehr Gutes sah er in einem Fall von Polyarthritis rheumatica Rezidiv.

**

„Es handelte sich um einen jungen Menschen, der einen außerordentlich hartnäckigen Gelenkrheumatismus durchgemacht hatte; trotz Salizylbehandlung, später intravenösen Kollargolinjektionen trat erst nach mehrwöchiger Krankheitsdauer Entfieberung und Nachlassen der Schmerzen ein; nach einer kurzen Zeit völligen Wohlbefindens setzten plötzlich wieder Schmerzen in den Handgelenken mit leichter Temperatursteigerung (38°) ein; auf Verabreichung von Melubrin, 4 g pro die, schwanden Schmerzen und Fieber in 2 Tagen, neue Attacken sind nicht mehr aufgetreten."

Bei subakuten und chronischem Muskelrheumatismus ergab die Melubrintherapie in Dosen von 4—6 g pro die neben der üblichen physikalischen Therapie günstige Erfolge. Krabbel hatte den Eindruck, daß die Behandlungsdauer eine kürzere wurde.

Bei rheumatoiden und katarrhalischen Influenzaformen sah er nur Günstiges vom Melubrin, „rasche, angenehme Entfieberung, schnelles Nachlassen der Schmerzen, schnelles Abklingen der entzündlichen Erscheinungen".

In einem Falle von Pneumonia crouposa drückte 1 g Melubrin pro die die Fieberkurve um einen Grad ohne Schweißausbruch. Bemerkenswert erschien die Besserung des Allgemeinbefindens. Von Nebenwirkungen erwähnt Krabbel ein Arzneiexanthem, bei dem Falle von akutem Gelenkrheumatismus, in dem die höchste Tagesdosis (8 g) gegeben wurde.

Es trat am 6. Behandlungstage auf, bestand 2 Tage, blaßte dann ab.

Krabbel weist dann noch auf die Empfindlichkeit des Tuberkulösen gegenüber dem Melubrin hin.

Loening hatte bereits erwähnt, daß das tuberkulöse Fieber schon auf ein halbes Gramm Melubrin in erwünschter Weise sinke, daß ein Gramm oder mehr einen zu steilen Wiederanstieg der Kurve zur Folge habe.

Krabbel sah nach 1 g Melubrin bei Phthisis pulm. einen Temperaturabfall von 2°, ohne subjektive Störungen oder Kollapswirkung; in einem zweiten Fall von Phtisis wurden sogar zwei Gramm subjektiv angenehm vertragen und bewirkten einen Abfall der Temperatur um 2°. Erfahrungen mit Melubrin bei chronischer Arthritis und Ischias sind nicht mitgeteilt.

In seinem Schlußwort kann so Krabbel das Melubrin ebenfalls als „hervorragendes Gelenkrheumatismusspezificum und Antineuralgicum" bestens empfehlen.

Im Mai 1913 veröffentlichte Riedel[3]) seine Erfahrungen mit Melubrin, die er im Krankenhaus Charlottenburg-Westend an 70 klinisch beobachteten Fällen gesammelt hatte. Melubrin wurde von ihm bei akutem Gelenkrheumatismus in Dosen von 1 g 3—4 mal pro die gegeben; zuerst nur, bis der beabsichtigte Effekt erreicht war. Als dann öfter Rezidive auftraten, gab er das Melubrin „noch 5—7 Tage nach dem gewünschten Erfolge" weiter. Die Rezidive blieben dann in der Regel aus.

Als Antipyreticum wurde es von ihm angewandt bei fiebernder Bronchitis, Influenza, Pneumonie, Pleuritis, Pericarditis und Endocarditis. Der Erfolg war „prompt". Auch Riedel hebt die angenehm milde Wirkung des Präparates bei der Fiebersenkung hervor.

Interessant wegen der nur günstigen Wirkung des Melubrins bei bestehenden schweren Herzkomplikationen ist Riedels Fall „von schwerer verrucöser Endocarditis mit Milzinfarkten nach Polyarthritis rheumatica". Die Temperatur, die vorher bis 40° gestiegen war, wurde normal und blieb es unter Melubrin. Der Patient „fühlte sich subjektiv wohler", die Herzbeschwerden besserten sich sehr, der Kranke verlangte direkt nach dem Präparat; objektiv wurde kein Erfolg konstatiert. Waren die Erfolge mit Melubrin beim akuten Gelenkrheumatismus gute, so schlägt Riedel als erster doch eine Kombination von Melubrin in größerer, mit Aspirin in kleiner Dosis vor. Diese Kombination scheint ihm vor allen Dingen die arthritischen Beschwerden noch schneller zu beseitigen.

Im allgemeinen ebenfalls sehr anerkennend über die therapeutischen Eigenschaften des Melubrins äußert sich in der nächsten Veröffentlichung Hoppe[4]).

In der Therapie des akuten Gelenkrheumatismus weist auch er dem Mittel einen ersten Platz an, weist jedoch auf „den Ausbruch eines mitunter recht starken Schweißes" als Nebenwirkung hin. Hoppe beobachtete „häufig Rezidive trotz strenger Bettruhe". Allerdings wurde, wovor schon Loening in seiner Arbeit gewarnt hatte, das Melubrin nach der Entfieberung ausgesetzt. Die Rezidive selbst wurden „durch erneute Darreichung des Mittels" schließlich beseitigt.

Hoppe erwähnt als erster einen größeren Prozentsatz von Versagern. In diesen Fällen wurde schnelle Heilung durch mäßige Mengen von acid. salicyl. oder Aspirin erzielt. Geringe Erfolge bei den chronischen Arthritiden, keine bei der Gicht, gute bei der Ischias werden berichtet.

Loenings optimistische Angaben über die Melubrinwirkung bei Pneumonien werden vom Verfasser bestritten. Eine günstige Wirkung des Mittels „auf die Prozesse in der Lunge oder auf das allgemeine Befinden konnte nie beobachtet werden".

Im Gegensatz zu den früheren Beobachtungen stehen auch Hoppes sehr beachtenswerte Mitteilungen über die ungünstige Wirkung des Antipyreticums bei Tuberkulose in den bisher ausgegebenen Dosen. Gaben von 3 mal täglich 1,0 g wurden allgemein sehr schlecht vertragen. Die Fiebertemperatur sank nur vorübergehend, doch rasch, daß heftige Schweißausbrüche und Frost auftraten. Es wurde daher ein neuer Weg der Medikation eingeschlagen, der gute Resultate gab. Melubrin in frischer Lösung öfter (7 mal) am Tage gegeben (pro dosi nur 0,3—0,5) drückte in 4 Fällen von fiebernder Tuberkulose die Temperatur von hektischem Typus auf ein Mittel von 37,5° bei „allgemeinem Wohlbefinden der Patienten"

Hoppe spricht sich im allgemeinen für die Anwendung des Melubrins aus, zumal da Nierenbeschädigungen auch nach hohen Dosen und langer Anwendung niemals nachgewiesen werden konnten.

Eine weitere Mitteilung über Melubrin gab dann aus Loenings Klinik sein Assistent Müller[5]). Neben einer Reihe von sehr günstig beeinflußten akuten Gelenkrheumatismen beschrieb er einen Fall mit Erythema nodosum des Gesichts, der Oberarme und Kniee, das „in kurzer Zeit" auf täglich 3 × 2 g Melubrin abheilte. Er weist ferner besonders darauf hin, daß Mißerfolge öfter auf zu geringe Dosierung des Mittels zurückzuführen seien und verlangt höhere Do-

sen bis zu 8 g pro die in diesen auf mittlere Dosen refraktären Fällen.

Müller erwähnt ebenso wie Krabbel einen Fall von Arzneiexanthem nach 2 g Melubrin pro die, ein großfleckiges, juckendes Exanthem, das sich fast über den ganzen Körper erstreckte.

In einem gewissen Gegensatz zu den bisherigen Veröffentlichungen trat Neukirch[6]) mit seiner Mitteilung über Melubrin.

Unter 30 Fällen von akuter Polyarthritis wurden
17 Fälle geheilt,
7 nur subjektiv gebessert,
6 Fälle blieben unbeeinflußt,

doch waren hierunter bereits subakute Rheumatismen, deren Hartnäckigkeit gegen Melubrin ebenso wie gegen Salizylpräparate bekannt war.

Daß bei den Versagern vielleicht nicht die ganze Schuld am Melubrin lag, sondern an der zu geringen Dosierung, zeigt ein von Neukirch ausführlich mitgeteilter Fall von schwerer Polyarthritis acuta. Der Patient erhielt 3 Tage lang nur 3 g Melubrin pro die. Daß bei dieser zu geringen Dose ein Erfolg ausblieb, war zu erwarten. 3 × 1 g Atophan am 4. Tage brachte nach 24 Stunden die Heilung.

Zusammenfassend urteilt Neukirch über das Melubrin: „Seine Wirkung reicht nicht an die des Salizyls und Atophans heran und spricht nicht für einen direkten Angriff des Mittels auf den Erreger".

Melubrin sei besonders bei leichteren und subakuten Formen des Gelenkrheumatismus ein gutes Mittel, vor allem aber ein schätzenswertes allgemeines Antipyreticum.

Recht günstig urteilt nach seinen Erfahrungen Engelen[7]) über das Melubrin in einer kürzeren zusammenfassenden Mitteilung. So hat er bei einer Verwendung von etwa 2000 g des Präparates unangenehme Nebenwirkungen nie gesehen, selbst nicht bei einem Fall frischer Endocarditis mit Ödemen und Leberschwellung, der anstandslos 8 g pro die vertrug. Dieselbe Dosis gab er auch bei zwei weiteren Patienten mit frischer Endocarditis ohne Nebenwirkung. Sehr Günstiges sah er vom Melubrin in Fällen von akutem Gelenkrheumatismus, in denen wochenlang Salizylpräparate erfolglos geblieben, und wo in einem solchen Fall nach vierundzwanzigstündiger Melubrindarreichung sämtliche Krankheitserscheinungen geschwunden waren. Günstiges sah er auch in der Ischiasbehandlung und bei den lanzinierenden Schmerzen der Tabiker. Er betont zum Schluß die spezifische Wirkung des Melubrins auf den akuten Gelenkrheumatismus, während die unangenehmen Nebenwirkungen der Salizylsäure fehlen.

Zu einem ausnahmslos günstigen Urteil über Melubrin kommt in einer nächsten Arbeit Staffeld[8]), der zunächst an sich selbst mit „überraschendem Erfolge" das Mittel bei einem akuten Anfall von Polyarthritis acuta anwandte. Von Nebenwirkungen in ca. 50 Fällen sah er nur einmal starkes Erbrechen, er hebt das in der Regel mäßige Schwitzen selbst nach großen Dosen hervor.

Günstige Erfolge sah er auch in Fällen von chronischem Rheumatismus, deren starke Schmerzen und Unbeweglichkeit nach höheren Dosen in kurzer Zeit schwanden. Loenings Berichte über Erfolge mit Melubrin im Pneumonieverlauf werden von Staffeld als erstem

bestätigt. Nach Dosen von 0,25 g in sechsstündigem Intervall sah er schnelle Entfieberung und allgemeine Besserung in 3 Fällen von genuiner und Bronchopneumonie der Kinder. Ein Fall von Scharlach entfieberte am zweiten Tage von 40° auf 37,1° nach 3 × 1 g Melubrin unter schneller Besserung der Nierenschädigung etc. Ebenso wie Loening betont Staffeld, „daß nur große Dosen des Präparates den gewünschten Erfolg zeitigen".

Aus der Heidelberger Klinik gab dann Schrenk[9]) seine Erfahrungen mit Melubrin bekannt. Er hatte etwa 60 Kranke mit 2500 g behandelt, „ohne störende Nebenwirkungen zu beobachten". Diese Mitteilung ist schon deshalb wertvoll, weil Schrenk aus theoretischen Erwägungen heraus hohe Dosen in kurzer Zeit dem Körper einverleibte und doch keine Schädigungen — kein Ohrensausen, keine Benommenheit, keine Nierenreizung — beobachtete. Schrenk gab Dosen bis zu 10 g pro die. Er kann Loening bestätigen, „daß es gelingt, den akuten Gelenkrheumatismus ohne Salizylpräparate mit Melubrin zu heilen". Zu einer gewissen Vorsicht mahnt auch er bei der Behandlung des tuberkulösen Fiebers mit Melubrin; ohne Einzelheiten anzuführen, deutet er an, daß „häufig eine größere Summation stattfindet", d. h. daß bei gleicher Dose am 2. Tage eine stärkere Temperatursenkung vorkommt.

In einer weiteren Veröffentlichung gibt Treber[10]) aus dem Berliner Krankenhaus Bethanien seine Erfahrungen mit dem Melubrin kund, die in interessanten Einzelheiten von den bisherigen Mitteilungen abweichen. Im allgemeinen war auch er mit der Wirkung des Medikamentes beim akuten Gelenkrheumatismus recht zufrieden. Bei seiner Praxis, „dem Kranken möglichst

rasch große Dosen einzuverleiben", konnte er in der kleineren Reihe von Fällen oft schnelle Besserung erzielen. Doch glaubt er, feststellen zu können, „daß die Gelenkschwellungen beim Gebrauch von Melubrin nicht so rasch zurückgingen", wie bei Anwendung der Salizylpräparate.

Eine größere Reihe von Fällen bekam unter anscheinend genügender Melubrindarreichung frische Schübe, so daß 14 und mehr Tage bis zur Heilung vergingen. Treber hebt die fast stets sehr ausgesprochene antipyretische Wirkung hervor auch in den Fällen, in denen die Gelenkprozesse selbst unbeeinflußt blieben. Rezidive beobachtete Treber ebenso oft wie nach Salizylpräparaten, obwohl er die schon von Loening geforderte weitere Bettruhe und Melubrindarreichung 8 Tage nach dem Schwinden der Symptome bei seinem Patienten einhielt. Seine Angaben über Erfolge bei chronischen Arthritiden und Ischias decken sich mit den früheren Mitteilungen. Als erster erwähnt er die günstige Einwirkung von Melubrin auf den akuten Gichtanfall und sein schnelleres Abklingen „unter dem Gebrauch von mittleren Dosen". Von Interesse sind Trebers Angaben über die Anwendung beim tuberkulösen Fieber; in kleinen Dosen (0,25 g 4—6 täglich) gab er das Melubrin „mit befriedigendem Erfolge". Einzelheiten über die antipyretische Wirkung gibt er nicht. Er weist zum Schluß darauf hin, daß eine Anzahl tuberkuloser Patienten das Pulver nicht vertrugen, „heftigste Übelkeit und Magenbeschwerden" bekamen. Treber hält das Melubrin für ein gutes Antipyreticum, „das als Antirheumaticum in seiner Wirkung die Salizylpräparate nicht erreicht, doch wegen seiner meist guten Bekömmlichkeit empfohlen werden kann". Unter

40 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus, die er mit Melubrin behandelte, hatte Saar[11]) im Garnisonlazarett I Berlin 5 Versager; als höchste Tagesdosis gibt er 6 g Melubrin an. Im einzelnen bestätigt er die vorher mitgeteilten günstigen Resultate an seinen übrigen Fällen. Interessant sind seine Angaben über Herzkomplikationen bei akutem Gelenkrheumatismus. Unter 90 mit Salizyl behandelten Fällen nur 54 mal, unter 40 mit Melubrin behandelten 32 mal Mitbeteiligung des Herzens. Jedoch wurden von diesen nur 8 Mann dienstuntauglich, während aus der ersten Kategorie von 90 Mann 27 entlassen werden mußten. Eine kurze Mitteilung über die günstige Wirkung des Melubrins bei den Reaktionsschmerzen der Gichtiker während der Radium-Emanationskur, die von His und seiner Schule als günstiges Prognostikon angesehen werden, gibt dann Wollenberg[12]). Es gelang ihm, mit einer Dosis von 3 mal täglich 1 g Melubrin mehrere Tage hintereinander, diese Schmerzen zu kupieren, und so ohne die früher notwendige Unterbrechung der Emanationskur auszukommen.

Ebenfalls anerkennend über das Melubrin bei akutem und subakutem Gelenkrheumatismus und besonders bei Ischias äußert sich in einer kurzen Mitteilung Schultze[13]). Unter einer „zweifellos spezifischen Wirksamkeit auf die oben genannten Erkrankungen" hebt er das Fehlen der sonstigen lästigen Nebenerscheinungen anderer Antirheumatica hervor.

In der ambulanten Praxis hat Lewandowski[15]) (Berlin) das Melubrin im Laufe eines halben Jahres angewandt. In seiner zusammenfassenden Mitteilung glaubt auch er, das Melubrin recht empfehlen zu können, da es in den etwa 60 Fällen, in denen er es als Anti-

rheumaticum oder Antineuralgicum verordnete, mehr oder minder prompte Wirkungen sah, ohne je unerwünschte Nebenwirkungen zu erleben. Nur ein Patient klagte nach mehreren Tagesdosen von 6 g etwas über Ohrensausen. Unangenehme Nebenwirkungen ernsterer Art, wie Verfasser sie beim Aspirin als Verstopfung und ungünstige Beeinflussung der Diurese beobachtete, kamen nicht vor.

Auf ausgedehntere klinische Erfahrungen konnte sich dann Schuster[16]) in seiner Mitteilung stützen, der am Schlusse seiner Ausführungen ebenfalls zu einem recht günstigen Urteil über das Melubrin kommt. Seine Arbeit ist schon insofern interessant, als sie einige neue Gesichtspunkte vorführt. So ging Schuster in seiner Tagesdose beim akuten Gelenkrheumatismus bis zu 12 g, ohne irgendwelche Schädigungen zu sehen. Rühmend hebt auch er die günstige Beeinflussung der akuten Polyarthritis durch das Melubrin hervor, glaubt jedoch ein langsameres Abschwellen der Gelenke beobachtet zu haben, als nach Salizylmedikation. Auch wurden von ihm Rezidive beobachtet, obwohl die entfieberten Kranken unter Melubrindosen bis zu 3 g noch 8 Tage im Bett gehalten wurden. Wie andere Autoren hatte auch er einige gegen Melubrin refraktäre Fälle, die erst auf Atophan oder Salizylpräparate reagierten.

Messungen des Körpergewichtes ergab nach Melubrintherapie in einer Reihe von Fällen nicht unbedeutende Gewichtsabnahmen. So nahm ein Kranker in kurzer Zeit (in 5 Tagen?) unter Melubrin 5 kg ab. Schuster führt diesen Gewichtsverlust auf einen erhöhten Eiweißzerfall zurück, da unter der Wirkung vieler Antipyretica eine bedeutende Stickstoffausschei-

dung einsetze. Verfasser hebt noch als angenehme Melubrinwirkung die „fast durchweg eingetretene Abnahme der Tachykardie", Beruhigung der Atmung und bei 2 Potatoren Beseitigung der motorischen Unruhe hervor.

Wertvoll sind Schusters kritische Bemerkungen über die Melubrinwirkung beim tuberkulösen Fieber, bei dem schon Loening zur Vorsicht riet. Er sah bei leichten Fällen langsam einsetzende, gute Wirkung. Fälle des zweiten Stadiums reagierten schon sehr verschieden. Bei vorgeschrittenen Fällen „versagt das Melubrin vollständig". Verfasser sah hier „wiederholt profuse Schweiße, Benommenheit, Magendrücken und Erbrechen". Kollapsähnliche Zustände traten auf, als er rektal 3 mal 1 – 2 g zuführte; nach unseren eigenen Erfahrungen allerdings eine viel zu hohe Dose für vorgeschrittene Tuberkulosen. Schmerzlindernd wirkte das Mittel bei akuten und subakuten Gelenkaffektionen. verschiedener Ätiologie sehr gut. In chronischen Fällen versagte es auch nach Schuster oft. Ein Fall von Ischias konnte wohl schmerzfrei aber nicht geheilt werden, in einem zweiten Fall versagte es ganz. Einen ganz guten Erfolg hatte Schuster als erster mit dem Melubrin in der Therapie der Pertussis; in den 4 behandelten Fällen (Alter 6 Monate bis 4 Jahre) nahm die Dauer der Anfälle ab, beim ältesten Kinde schwand das Erbrechen in der dritten Woche. Die Temperatur herabzusetzen gelang nicht. Zum Schluß hebt Schuster besonders und mit Recht hervro, daß man Melubrin ohne jede Schädigung bei debiler Herztätigkeit anwenden kann.

Von Nebenwirkungen hat auch er Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle beobachtet. Daneben leichte

Benommenheit, die auf Sistieren des Mittels schwand. Die Schweißsekretion fand auch er nur selten „profus".

Auf eine fast 1 jährige Beobachtungszeit sich stützend, urteilt in einer folgenden Arbeit Schmid[17]) (Potsdam) recht günstig über das Melubrin. Unangenehme Nebenerscheinungen sah er nicht, die Wirkung auf den akuten Gelenkrheumatismus schien auch ihm eine spezifische. Aus seinen ausführlichen Mitteilungen sei noch erwähnt, daß er selbst nach Einzeldosen von 2 g größere Schweißausbrüche nie sah, der Appetit litt nie, auch nicht nach 8 g Tagesdosis, Ohrensausen oder Nierenreizungen konnte er nicht beobachten. Auch Schmid konnte die Erfahrung machen, daß mittlere Dosen bei akuter Polyarthritis manchmal versagten und erst bei höheren Dosen von 8 g die gute Wirkung eintrat. Während seine subakuten Fälle ebenfalls gut auf Melubrin reagierten (Aspirin vertrugen sie schlecht), kann Schmid im Gegensatz zu früheren Autoren auch von recht guten Erfolgen bei den chronischen Gelenkrheumatismen berichten.

Unter 12 Fällen schwanden in 8 akute Schmerzattacken prompt. Neben der medikamentösen Therapie wurde übrigens eine entsprechende thermische stets durchgeführt.

Bei influenzaartigen Erkrankungen gingen die unangenehmen subjektiven Symptome auf mittlere Dosen schnell zurück, bei fieberhaften Bronchitiden genügten Dosen von 0,5 g, um langsame Entfieberung einzuleiten.

Nichts Gutes sah er in 2 Pneumoniefällen vom Melubrin.

Seine Erfahrungen mit dem Mittel beim tuberkulösen Fieber decken sich im wesentlichen mit Schu-

sters Mitteilungen, ohne daß er dessen unangenehme Zwischenfälle bei Tuberkulosen des dritten Stadiums erwähnt.

Schmid wandte Melubrin als Analgeticum viel an, weil es von den Patienten lieber genommen wurde als andere Mittel, und weil es in kleinsten Dosen eine mehrere Stunden anhaltende Wirkung entfaltete. Eine rascher, als bei anderen Mitteln eintretende Gewöhnung nötigte allerdings dann zu höheren Einzeldosen.

Sehr befriedigt äußert er sich über die Melubrinwirkung in 2 Ischiasfällen, die das Salizyl in mittleren Dosen schon nicht mehr, das Melubrin bis zu 8 g gut vertrugen. Eine Patientin mit Trigeminusneuralgie konnte seit der Melubrindarreichung das Morphium entbehren.

Hatte er sonst dysmennorrhoische Schmerzen mit Aspirin bekämpft, dessen Schweißbildung dann als unangenehme Beigabe auffiel, so hatte Schmid jetzt mit Melubrin dieselbe Wirkung, ohne diese lästige Nebenerscheinung.

Zum Schluß der Literaturübersicht sei der Inhalt der Arbeit von Hesse[14]) wiedergegeben. Er hat die antipyretische Wirkung des Melubrins auf das tuberkulöse Fieber studiert, fußend „auf mehr als 400 Einzeldarreichungen an ca. 250 Krankheitstagen bei 15 bettlägrigen Lungentuberkulosen des II. und III. Stadiums".

Gerade das Melubrin schien ihm zur Bekämpfung des toxischen Fiebers der so labilen Tuberkulosen geeignet wegen seiner Wirkungsbreite, die bei 0,5 g antipyretisch wirkt und bei Tagesgaben von 10 g noch ohne Nebenschädigungen gegeben werden konnte. Bei sorgfältiger Temperaturmessung konnte Hesse eine Wir-

kung der Medikation im Laufe der ersten halben Stunde feststellen, die 3—6 Stunden anhielt. Schon 0,25 g des Pulvers drückten in einigen Fällen das Fieber bis etwa um 1°. Bei diesen Fällen konnte Hesse mit 3 mal täglich 0,25 g die Kurve im ganzen tief halten. 0,5 g erzielte einen Abfall um 1—2,5°, eigentliche Kollapse sah Hesse nie, nur „in der Minderzahl der Fälle" trat ein „unerwünscht tiefer Temperatursturz ein, bis unter 36°". „Eine milde Wirkung" hatten auch noch Dosen von 1 g. Auch nach Tagesdosen von 3 × 1 g sah Hesse keine unangenehmen Zwischenfälle. Recht instruktiv ist Hesses Prozenttabelle:

Schon nach 0,25 g sank in 40% der Fälle das Fieber (stieg in 28%, blieb konstant in 32%).

Nach 0,5 g sank in 64,5% der Fälle das Fieber (stieg in 18,2%, blieb konstant in 17,5%); ähnlich nach einem Gramm. Deutlich wird hier die recht günstige Wirkung kleinster Dosen von 0,25 g. Auf Dosen von 0,5 bis 1,0 g fanden sich Temperatursenkungen bis zu 3,5°! Der Wiederanstieg des Fiebers war langsam „ohne wesentliche subjektive und objektive Störung". Nur in wenigen Fällen sah er nach tiefem Temperatursturz (2 bis 3,5°) ein „unerwünscht steiles Emporschnellen der Temperatur". Schüttelfrost kam nie zur Beobachtung. Als Nebenwirkungen waren heftige Schweißausbrüche besonders bemerkenswert; Hesse läßt die Frage offen, ob sie unter dem Melubrin stärker oder schwächer waren, als unter anderen Mitteln. Er hebt hervor, daß er andere Störungen überhaupt nicht beobachtet hat, auch nicht von seiten des Magens. Arzneiexantheme usw. sah er nicht, eine Gewöhnung trat auch nach vierwöchentlichem Gebrauch nicht ein. Es sei nun gestattet, im Anschluß an diese letzte

Mitteilung die eigenen Erfahrungen über Melubrinwirkung beim tuberkulösen Fieber an einigen ausgewählten Fällen mitzuteilen, die ich auf der inneren Abteilung des Neuköllner Krankenhauses Hasenheide (dirigier. Arzt seinerzeit Dr. Kaminer) sammeln konnte.

Ein junger Patient mit doppelseitiger akuter Spitzentuberkulose und einer Gewichtsabnahme von 2—3 Pfund pro Woche fieberte zwischen 37,2 und 38,5°. 0,5 bis 1,0 g Aspirin nachmittags vertrug er schlecht. Die Temperatur sank um ca. 0,5° im Mittel, doch störte ihn das verstärkte Schwitzen und allgemeines Unbehagen. Auffallend gut vertrug er 2 mal täglich 0,5 Melubrin 14 Tage lang. Der Appetit besserte sich rasch und damit auch der Allgemeinzustand. Die Kurve ging in wenigen Tagen zur Norm herunter, er nahm in $1^1/_2$ Monaten 3 Pfund zu. Die Temperatur blieb auch nach dem Aussetzen des Melubrins normal, der objektive Lungenbefund bleibt unverändert. Ein älterer Mann mit käsiger Unterlappenpneumonie und fortschreitender Kachexie (37,5—38,5°) reagierte auf 0,5 g Melubrin, das er subjektiv gut vertrug, mit einer Temperatursenkung von 38,5° auf 36,8°, von 39° auf 36,5°, dann wieder schwächer mit Senkungen von nur ½—1°. Nach dem Aussetzen des Mittels bot die Kurve wieder ihr altes Bild.

Patient empfand den langsamen Temperaturabfall angenehm ohne unangenehme Nebenwirkung. Ein stärkerer Wiederanstieg der Temperatur wurde bei ihm nur 1 mal beobachtet, nachdem 0,5 Melubrin die Kurve um 1,7° gedrückt hatte. Nach 3 Stunden hatte das Fieber wieder die alte Höhe.

Ein älterer Patient mit reichlich bazillenhaltigem Sputum, einer käsigen Bronchopneumonie im linken

Unterlappen und geringe Pleuritis exsudativa bekam ebenfalls Melubrin zunächst in Dosen von 0,5 pro die. Genauere Messungen ergaben einen langsamen und mäßigen Temperaturabfall um etwa $^3/_4{}^0$ nach 3 Stunden, die ganze Kurve bekam mit dem Beginn der Antipyrese einen lytischen Charakter. Nach 8 Tagen bekam er 2mal täglich 0,25 g Melubrin; auch diese kleinsten Dosen drückten die Temperatur um einige Zehntelgrade, so daß der Patient nach 14 Tagen fieberfrei wurde ohne besondere Änderung des objektiven Befunds.

Bei einem Patienten des III. Stadiums zeigten 0,5 Aspirin und 0,5 g Antipyrin keinen besonderen Einfluß auf das kontinuierliche Fieber. Nur während der 4 ersten Tage der Melubrindarreichung (nachmittags 0,5 g) war die Abendtemperatur normal, um dann in den folgenden Tagen unter der gleichen Melubrindosis wieder zu steigen. Angenehm wurde hier das mäßige Schwitzen im Gegensatz zum Aspirin empfunden.

Hatte so eine Reihe von tuberkulösen Männern verschiedener Stadien verschieden stark, jedoch ohne besondere Nebenwirkungen auf Melubrin reagiert, so erlebten wir bei einer Patientin einen Kollaps. Es handelte sich um ein 16 jähriges Mädchen mit einer käsigen Pneumonie im rechten Oberlappen mit klingenden Rasselgeräuschen. Nach 1 g Melubrin sank die Temperatur von 38,2° auf 36,2°. Unter zunehmender Atemnot und sehr kleinem Puls kam Patientin trotz wiederholter Kampfereinspritzungen zum Exitus. Eine zweite Patientin mit ausgedehnter Lungentuberkulose und einer dauernden Pulsfrequenz von 130 Schlägen reagierte auf 1 g Melubrin mit einem Temperatursturz von 39,6° auf 35,9°. Das Befinden blieb gut. Am näch-

sten Tage fällt die Temperatur auf 0,5 g Melubrin von 40° auf 36,8° wieder unter großem Schweißausbruch. Nach einer Woche Exitus an allgemeiner Phthise. Ich folge hier den Aufzeichnungen des Kollegen Heller, dem ich für die Überlassung dieser Fälle zu Dank verpflichtet bin. Im allgemeinen ist zu sagen, daß auch Patienten im II. Stadium kleine Dosen Melubrin gut vertrugen und öfter spontan das Mittel anderen Antipyreticis vorzogen, und daß vor allem keinerlei Störungen vom Magen-Darmtraktus auftraten.

Melubrinmedikation bei anderen fieberhaften Erkrankungen gab im wesentlichen dieselben Erfolge, die die Reihe der Autoren mitteilen konnte.

Fieberhafte Anginen, ebenso eine Parulis mit 39° Temperatur wurden in mehreren Fällen schnell kupiert. So schwanden in einem Falle von Angina z. B. die starken Gliederschmerzen auf 2 × 1 g pro die schnell, während die lytische Entfieberung 4 Tage dauerte. 3 g pro die brachte einmal am 2. Tage die Temperatur zur Norm. In allen Fällen ebenso bei Neuralgien an Kopf und Nacken (Dosen von 3 g pro die (trat die analgetische Wirkung gut in Erscheinung. In einem Fall von Pleuritis exsudativa drückte 0,5 Melubrin ohne starken Schweißausbruch die Abendtemperatur von 39,2° nach 2 Stunden auf 37,8°, im Durchschnitt um 1° nach 3 Stunden.

Im akuten Gichtanfall einmal versucht, mußte das Melubrin nach 2 × 2 g in 48 Stunden wegen Sodbrennens und Appetitlosigkeit abgesetzt werden. Eine Wirkung auf die Gicht war nicht zu erkennen.

Bei genuinen Pneumonien wandten wir das Mittel nicht an.

Die breiteste Basis für die therapeutischen Versuche mit Melubrin bot auch uns der akute Gelenkrheumatismus.

Die Erfolge waren im allgemeinen recht günstig, so daß die zwei folgenden Fälle als Typus des Verlaufes der Mehrzahl der Fälle gelten können.

Patient R. ist seit 14 Tagen an Muskel- und Gelenkrheumatismus erkrankt. Die Kniegelenke sind seit 3 Tagen ganz steif. Ärztliche Behandlung mit Salizyltabletten war vorausgegangen.

Status praesens: sämtliche Gelenke der rechten oberen Extremität akut rheumatisch befallen, Umgebung gerötet, stark geschwollen. Gelenke unbeweglich. Beide Kniegelenke und Talocruralgelenke ebenso. Die Sitzhöcker sind auf Berührung sehr schmerzhaft. Patient liegt mit größten Schmerzen im Bett. Das Herz ist normal. Patient wird um 2 Uhr nachmittags eingeliefert, bekommt 6 × 1 g Melubrin in einstündlichen Intervallen.

Die Temperatur ist um 2 Uhr 39,3°
„ 4 „ 38,2°
„ 6 „ 37,6°
„ 8 „ 37,4°
„ 10 „ 37,1° p. m.

Lokale Behandlung daneben: Ruhigstellung der Gelenke in Watteverbänden.

Am nächsten Tage 6 × 1 g Melubrin.

Die Temperatur beträgt
um 6 Uhr a. m. 37 0°
„ 10 „ a. m. 37 0°
„ 1 „ p. m. 36,8°
„ 5 „ p. m. 36,9°
„ 8 „ p. m. 36,6°.

Patient hat die Nacht ziemlich gut geschlafen und kann zu seinem freudigen Erstaunen am Nachmittag alle Gelenke fast schmerzfrei bewegen. Das Eiweiß im Urin verschwand unter der weiteren Melubrindarreichung von 4 g pro die nach 2 Tagen. Patient steht am 10. Tage auf. Bleibt rezidivfrei. Am Herzen: Mitralinsuffizienz.

Ein zweiter Patient war ebenfalls 3 Tage zu Hause erfolglos vom Arzte behandelt worden und kommt mit einer akuten Arthritis beider Schulter-, Knie- und Handgelenke ins Krankenhaus.

Am Nachmittage des Einlieferungstages 38,5°. Er bekommt 4 × 1 g Melubrin. Sehr starker Schweißausbruch. Patient schläft die Nacht zum erstenmale seit der Erkrankung gut. Am nächsten Morgen Hände und Beine ohne alle Schmerzen völlig frei beweglich, objektiv normal. Die Schultergelenke beiderseits weniger schmerzhaft. 4 g Melubrin. Wieder starker Schweißausbruch. Die Temperatur ist am Abend bereits 37,2°. Am folgenden Tage alle Gelenke frei beweglich, die Temperatur bleibt nun dauernd normal. Patient bleibt mit 3 g Melubrin pro die noch 4 Tage im Bett. Eiweiß ist im Urin nicht aufgetreten.

Ein anderer Patient mit 3 Tage alter erfolglos behandelter akuter Polyarthritis besonders beider Kniegelenke verlor seine starken Schmerzen in den Knien schon am Abend des ersten Behandlungstages nach 6 g Melubrin. Die Temperatur blieb hoch, 38,5°. Am nächsten Tage wieder 6 g, worauf die Temperatur von morgens 37,5° auf 37,2° abends fiel. Subjektiv fast beschwerdefrei. Kniegelenke abgeschwollen, gut aktiv beweglich, leichte Streckhemmung. Auf Druck beide Kniegelenke ganz schmerzfrei. Am nächsten Tage völliges

Rezidiv unter Bettruhe bei nur 3 × 1 g Melubrin. Die Temperatur steigt nachmittags auf 39,3°. Starke Schmerzen. Abends noch 2 g bringen ruhigen Schlaf. Am Morgen völlig beschwerdefrei! Knie beweglich — danach unter 3 × 1 g pro die lytische Entfieberung in 4 Tagen. Steht 3 Tage später auf. Nach 4 Tagen schmerzloser Erguß in beiden Kniegelenken. Auf Bettruhe Kompressionsverband und 4 g Melubrin pro die, in 4 Tagen Besserung. Während dieser Melubrindarreichung Rezidiv in dem rechten Handgelenk, das nach 2 Tagen abgeheilt ist.

Schädliche Einwirkungen des Melubrins auf das Herz auch in 2 Fällen von akuter Endocarditis, in denen mittlere Dosen leichtere akute Arthritiden schnell heilten, kamen nicht zur Beobachtung.

Einer sehr fetten älteren Patientin mit Vitium cordis und sehr häufigen Rezidiven, die Aspirin stets „schlecht vertrug", brachten am 1. Tage schon 2 g Melubrin große Erleichterung in den akut befallenen Gelenken des rechten Armes und Beins. Am nächsten Tage 6 g anstandslos vertragen. Am folgenden Tage fieberfrei und schmerzfrei. Die Schwellungen bestehen noch im geringen Grade.

In einem Falle von schwerer akuter Polyarthritis bei einem jungen Mädchen mit akuter Endocarditis, Dyspnoe, Stauungsleber, ziemlich erheblichem Icterus und bronchopneumonischen Herden, der durch Venaesektionen Erleichterung geschafft werden mußte, gaben wir am 10. Krankheitstage 3 × 1 g Melubrin, das gut vertragen wurde und nun dauernd gegeben, einen allmählichen Temperaturabfall und Heilung bewirkte.

Ein hartnäckiger Fall von chronischem Rheumatismus der Schultergelenke mit akuten Schüben

besonders in den Hand- und Fingergelenken blieb gegen Tagesdosen von 5 g Aspirin eine Woche lang refraktär. Unter 3 g Melubrin pro die bekam er nach 8 Tagen ein akutes Rezidiv in den Handgelenken mit Fieber, Schwellung und Unbeweglichkeit. Eine Nachmittagsdosis von noch 3 g brachten die Schmerzen zum Verschwinden, so daß er am Abend die Finger frei bewegen konnte.

Völlig versagte das Melubrin in mehreren Fällen von akutem Gelenkrheumatismus. Bei einer Patientin trat nach einer Tagesdosis von 6 g Melubrin anfänglich ein Temperaturabfall auf, die Schmerzen blieben sehr groß. Die Temperatur stieg wieder an und fiel erst auf 5 g Aspirin, das dann auch die Schmerzen verringerte.

Melubrin versagte auch in 2 Fällen des schwersten Gelenkrheumatismus ebenso wie die Salizylpräparate. Der eine Fall sei kurz geschildert.

Der kräftig gebaute, fette Patient im besten Mannesalter kommt mit einer akuten fieberhaften Polyarthritis ins Krankenhaus. Befallen sind sämtliche Zehen und Fußwurzel und beide Talocrunalgelenke. Herz und Lungen und Urin bieten normalen Befund. 4 Tage lang 6 g Melubrin pro die bringen keine Besserung. Die Temperatur bleibt hoch, ja es werden unter dem Melubrin das rechte Handgelenk und die rechten Handwurzelgelenke befallen. Darauf wird die linke Schulter schmerzhaft und unbeweglich. Am nächsten Tage Sensorium benommen, Dyspnoe, Temperatur subfebril. Endocarditis, Pericarditis, exsudative ausgedehnte Lungeninfarkte mit Hämoptoe. Die Melubrindosis wird daher verringert. Unter 3 g Tagesdosis steigt die Temperatur wieder an auf abends 36,2°, 38,8°, morgens 38,8°, auch 39°.

5 g Melubrin drücken die Temperatur nur um etwa 1 Grad. Ein Versuch mit 4 g Aspirin pro die mißlingt, stärkerer Schweißausbruch und Unruhe. Einige Tage darauf unter 4 g Melubrin wird auch das linke Handgelenk befallen, während die zuerst erkrankten Gelenke gebessert sind.

Wegen Versagens der Antipyrin- und Salizylpräparate 2 mal Injektion von Argatoxyl. Patient entfiebert langsam, sämtliche Gelenke bis auf eine mäßige Ankylose beider Schultergelenke werden frei. Patient wird später nach medikomechanischer und Bäderbehandlung völlig beschwerdefrei entlassen.

Am Herzen kein besonderer Befund, Urin frei.

Daß schwerere Fälle von akuter Polyarthritis dem Melubrin, allerdings auch dem Aspirin zuweilen lange trotzen, dafür sei zum Schluß noch folgender Fall angeführt.

Der Patient war seit acht Tagen wegen eines akuten Rheumatismus mit „Pulvern" etc. in ärztlicher Behandlung, ohne daß Besserung eintrat.

Bei der Aufnahme waren beide Kniegelenke, beide Knochengelenke, das linke Handgelenk, beide Kiefergelenke und die Muskulatur des rechten Oberschenkels akut rheumatisch erkrankt. Kieferklemme. Patient kann sich kaum bewegen. Neben der üblichen lokalen Behandlung am Nachmittage 5 g Melubrin. Am nächsten Morgen waren die linke Hand und beide Kniegelenke völlig schmerzfrei beweglich, die Füße fast frei. Kieferklemme wenig gebessert. Die nächsten beiden Tage versuchsweise je 5 g Aspirin. Jetzt Rezidive im linken Handgelenk. Am nächsten Tage unter 5 g Melubrin rechtes Ellenbogengelenk unbeweglich. Am nächsten Tage trotz 4 g Aspirin plus 4 g Melubrin keine

Besserung. Im Urin sind Eiweiß und Zylinder aufgetreten. Nach zweitägiger Melubrindarreichung (3 g pro die) wird der rechte Ellenbogen beweglich, ebenso werden die Kiefergelenke freier. Unter weiterer Melubrindarreichung nach 6 Tagen Endocarditis mit Zeichen von Herzschwäche. Alle Gelenke schmerzfrei. Noch geringe Kieferklemme, im linken Knie ist ein stärkerer blander Erguß aufgetreten. Temperatur dauernd zwischen 37,5° bis 38,5°. Melubrin wird ausgesetzt. Darauf wird die Temperatur subfebril. Trotz wiederholter weiterer Aspirindosen dauernd geringes Fieber mit stärkerer Arthritis des Unterkiefers. Patient entfiebert schließlich nach 26 Tagen auf mittlere kombinierte Aspirin- und Melubrindosen. Der Urin wird frei. Nach weiteren acht Tagen alle Gelenke frei. Es besteht eine mäßige Ankylose der Unterkiefergelenke.

Zum Schluß sei noch kurz erwähnt, daß das Melubrin auch in unseren Fällen von chronischem Rheumatismus keine Erfolge zeitigte. Ein Fall von Ischias wurde günstig beeinflußt. Zusammenfassend ist zu bemerken, daß das Melubrin zweifellos beim akuten Gelenkrheumatismus ein gutes Mittel ist, das den Salizylaten an die Seite gesetzt werden kann. In der Bekämpfung des akuten Gelenkrheumatismus wirkt es in vielen Fällen offenbar ebenso „spezifisch“ wie die Salizylate. Partielle und völlige Versager sind nicht so selten. Im besonderen sei noch darauf hingewiesen, daß bei der Anwendung des Melubrins zur Bekämpfung des tuberkulösen Fiebers besondere Vorsicht am Platze zu sein scheint.

Herrn Geh. Rat His bin ich für die gütige Übernahme des Referates und besonders meinem damaligen Chef Herrn Dr. Kaminer für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit zu herzlichstem Dank verpflichtet.

Literatur.

[1]) Loening, Melubrin, ein neues Antipyreticum und Specificum gegen den akuten Gelenkrheumatismus. Münch. Med. W. 1912 Nr. 9—11.

[2]) Krabbel, Melubrin, ... Med. Klinik 1912 Nr. 16.

[3]) Riedel, Über Melubrin (Hoechst), ... Th. d. Geg. 1912 Heft 5.

[4]) Hoppe, Über Melubrin, ein neues Antipyreticum ... Berl. Kl. W. 1912 Nr. 22.

[5]) Müller, Weitere Beobachtungen über Melubrin ... Wiener kl. W. 1912 Nr. 25.

[6]) Neukirch, Zur Therapie des akuten Gelenkrheumatismus mit Atophan und Melubrin. Th. Monatshefte 1912 Heft 9.

[7]) Engelen, Therapeutische Verusche mit Melubrin ... Th. d. Geg. 1912 Heft 8.

[8]) Staffeld, Über Melubrin ... Münch. Med. W. 1912 Nr. 33.

[9]) Schrenk, Über Melubrin. D. M. W. 1912 Nr. 34.

[10]) Treber, Über Melubrin. Med. Klinik 1912 Nr. 45.

[11]) Saar, Erfahrungen mit Melubrin .... D. M. W. 1912 Nr. 52.

[12]) Wollenberg, Melubrin bei Reaktionsschmerzen .... Med. Kl. 1913 Nr. 2.

[13]) Schultze, Meine Erfahrungen mit Melubrin. Med. Kl. 1913 Nr. 11.

[14]) Hesse, Melubrin als Antipyreticum bei Tuberkulose. Th. d. Geg. 1913 Heft 2.

[15]) Lewandowski, Über Melubrin... Th. d. Geg. 1912 Heft 12.

[16]) Schuster, Über Melubrin, D. M. W. 1913 Nr. 7.

[17]) Schmid, Neuere Erfahrungen mit Melubrin. D. M. W. 1913. Nr. 23.

[18]) Pribram, Der akute Gelenkrheumatismus. Wien 1901. (Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie.)

[19]) L. Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel.

[20]) Poulson, Lehrbuch der Pharmakologie.

Lebenslauf.

Ich wurde am 2. Juni 1885 zu Berlin geboren als Sohn des Kaufmanns Samuel Less und seiner Ehefrau Hulda geb. Feilchenfeld, jüdischen Glaubens.

Vom Jahre 1891 bis Ostern 1904 besuchte ich das Sophien-Gymnasium zu Berlin. An letzterem Termin verließ ich es mit dem Zeugnis der Reife.

Vom Sommersemester 1904 bis Wintersemester 1909 studierte ich Medizin an den Universitäten Berlin, München und Freiburg i. B. Anfang 1910 bestand ich in Freiburg i. B. das Staatsexamen mit „Gut". Während des praktischen Jahres war ich zunächst 5 Monate lang an der Kgl. Chirurgischen Poliklinik (Direktor: Geh. Rat Bier) in Berlin, dann 3 Monate an der Universitätsaugenklinik in Freiburg (Direktor: Geh. Rat Axenfeld), die letzten 4 Monate an der Medizinischen Klinik in Freiburg (Direktor: Geh. Rat De la Camp) tätig.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 28. April 1911. Außer in poliklinischer Tätigkeit und in Vertretung von Ärzten war ich als Assistenzarzt tätig auf der inneren Abteilung des Krankenhauses Hasenheide in Neukölln bis zum 1. Oktober 1912, sodann am Wöchnerinnenheim am Urban, Berlin, bis zum 1. April 1913 und bis zum 31. Dezember 1913 in der Klinik von Herrn Professor Blumreich, Berlin. Zurzeit bin ich Volontärassistent der urologischen Poliklinik von Herrn Prof. Casper.